



Baština Akademije nauka i umjetnosti Bosne i Hercegovine

## **RADOVI VIII, knj. 4.**

**Kovačević, Blagoje**

**1957**

Akademija nauka i umjetnosti Bosne i Hercegovine

<https://bastina.anubih.ba/items/a022202a-7c35-4975-a4ec-15f584b55e94>

Preuzeto s Baštine Akademije nauka i umjetnosti Bosne i Hercegovine

<https://bastina.anubih.ba/>

NAUČNO DRUŠTVO N. R. BOSNE I HERCEGOVINE

RADOVI  
KNJIGA VIII

ODJELJENJE MEDICINSKIH NAUKA

Knjiga 4



SARAJEVO

1957

ALEKSANDAR V. SABOVLJEV

**DA LI ZA OTVORENE LANČASTE PROCESSE METABOLIZMA  
IREVERZIBILNOG KARAKTERA VAŽI GULDBERG-WAAGEOV  
ZAKON O DELOVANJU AKTIVNIH MASA?**

(Primitljeno na sjednici Odjeljenja medicinskih nauka 12. XI. 1956 god.)

UVOD

Ovaj rad je proizišao iz naših trogodišnjih eksperimentalnih ispitivanja metabolizma fosfora u jetri pacova, upotrebom radioaktivnog fosfora  $P^{32}$ . Upotreba radioaktivnih izotopa kao indikatora omogućila je praćenje putovanja markiranih molekula neke materije kroz organizam i proučavanje načina njenog reagovanja. Upotreba markiranog fosfora (dodatkom radiofosfora  $P^{32}$  običnom fosforu  $P^{31}$ ) omogućila nam je da posmatramo dinamiku fosforovog kretanja u metabolizmu, kao i da pratimo njegovu seobu kroz razne sisteme organskih jedinjenja. O samom radu sa izotopnim radiofosforom referisali smo najpre (u obliku prethodnog saopštenja) na I Kongresu biologa Jugoslavije u Zagrebu 1953 godine, a završni rezultati saopšteni su na II Skupštini stručnjaka za eksperimentalnu medicinu u Sarajevu, novembra 1956 godine. Redakcija rada IN EXTENSO sa svom dokumentacijom biće skoro završena, te će rad u celosti biti saopšten u najskorije vreme (15). Ovde ne mislimo iznositi pojedinosti samog rada (tehniku, izvođenje eksperimenata, rezultate), niti diskusije ili zaključke, već samo odabrane podatke i neke zaključke neophodne za problematiku obrađenu u ovoj publikaciji. Neobičnost rezultata, naročito konstantnost PROPORCIJA frakcija radiofosfora u jetri pacova, koje su se pojavljivale nezavisno od apsolutne količine radioaktivnog fosfora, kao i činjenica da se ravnotežne veličine za razne frakcije ostvaruju u različitim vremenskim intervalima, pobudile su nas da postignutim rezultatima pokušamo dati takve kvantitativne formulacije, kako bi bilo moguće svesti ih na poznate zakone hemije i fizike. Iznenadila nas je dalje i činjenica da, kod postignute ravnoteže putovanja radioaktivnog fosfora, proporcije koje smo ustanovili analizom radioaktivnosti fosforovih frakcija, skoro potpuno odgovaraju proporcijama neaktivnog fosfora (tj. običnog fosfora koji unosimo sa hranom), merenog običnom analitičkom tehnikom. Uporedivši veličine frakcija neaktivnog fosfora u našim nalazima, sa vrednostima istih frakcija (takođe neaktivnog) fosfora u rezultatima J. Sachsa (16),

čiju smo tehniku izolacije frakcija primenili u našim analizama, ustanovili smo da postoje velike razlike u apsolutnim vrednostima acid-solubilnih frakcija fosfora kod nas i kod Sachsa. Kod njega je apsolutna količina neorganskog fosfora bila za oko 20% manja od naše, dok su istovremeno vrednosti organskih frakcija kod njega bile za oko 3 puta veće. Preračunavši zatim apsolutne vrednosti naših i njegovih frakcija neaktivnog fosfora u procenat, videli smo da razlike ne išćezavaju. Podelivši njegove organske frakcije potom sa 3, dobili smo rezultate koji su se manje razlikovali od naših neaktivnih frakcija nego naše neaktivne od naših radioaktivnih frakcija.

Kako su u našim sopstvenim analizama proporcije relativnih vrednosti radioaktivnih frakcija podudarne sa proporcijama relativnih veličina naših neaktivnih frakcija fosfora, dok su istovremeno obe grupe naših organskih frakcija podudarne takođe i sa proporcijama unutar Sachsovih vrednosti (15, 16), nametao se sam po sebi zaključak da reagovanje fosfora sa organskim frakcijama u jetri sledi po nekom pravilu. Treba samo utvrditi po kome poznatom principu taj proces teče. Od svih zakona hemije i fizike, učinilo nam se da bi Guldberg-Waageov zakon bio najprikladniji za objašnjenje ovih pravilnosti. Međutim odmah se javila i teškoća. Postavio se problem kako tretirati naše i Schasove nalaze? Najpre se nametnulo pitanje uzroka koji dovodi do uspostavljanja sličnih proporcija unutar organskih frakcija s jedne strane, i odsustva jednake proporcije grupe organskih frakcija prema neorganskoj frakciji s druge strane. Jedan zaključak bilo je moguće odmah izvući: da je čitava grupa organskih frakcija reagovala sa neorganskom frakcijom kao JEDINSTVENI RANOTEŽNI SISTEM. Jedinствeno reagovanje grupe organskih frakcija fosfora u jetri pacova otkrili su ne samo naši pomenuti eksperimenti već i neki drugi podaci iz literature. Hevesy iznosi podatke (8) iz kojih se vidi da opsolutna količina organski vezanog fosfora raste u jetri pacova na račun neorganskog kada se pacovi hrane šećerom (dok takav efekat izostaje ako se hrane mašću ili proteinima). Ovaj podatak bi možda mogao da nam sugeriše gde treba tražiti objašnjenje zašto je količina neorganskog fosfora kod Sachsa manja, a količine organskih frakcija veće nego kod nas? Verovatno da su njegovi pacovi trošili više šećera sa hranom od naših!? Međutim za nas ovaj Hevesyev podatak ima i drugi, mnogo veći značaj, jer pokazuje da šećer igra ulogu posrednika između neorganskog fosfora i odgovarajućih organskih jedinjenja, pošto samo njegov porast povećava njihovo spajanje sa fosforom. To bi moralo značiti da se, izuzev šećera, ostali organski radikali ne mogu spajati direktno sa neorganskim fosforom. Moralo bi se dakle pretpostaviti da šećer predaje fosfor ostalim radikalima po nekom određenom redosledu, analogno pojavi prenošenja u mišiću prilikom njegove kontrakcije (4, 12). U tom slučaju, dinamika spajanja ostalih organskih jedinjenja ne bi zavisila direktno od koncentracije neorganskog fosfora u jetri, već isključivo od količine fosforne kiseline koju im šećer, kao transporter, stavlja na raspoloženje. To bi bilo u skladu sa činjenicom da u Schsaovim nalazima kraj manje koncentracije neorganske frakcije postoje visoke koncentracije frakcija organskih spojeva sa fosforom, dok je u našim analizama baš obrnuto. Očigledno se nameće zaključak da su sve frakcije organskih spojeva s fosforom svr-

stane u lančasti redosled, preko koga neprekidno teče transport fosforne kiseline.

Ako organske materije u jetri reaguju sa neorganskim fosforom kao jedinstvena grupa, te ako se to jedinstvo ostvaruje redoslednim transportom fosforne kiseline, postoji nejasnoća u pogledu načina kako se ti procesi usklađuju po zakonu o delovanju aktivnih masa. Hemija i biohemija upotrebljuju jednačine za reakcione ravnoteže samo za slučajeve pojedinačnih reverzibilnih reakcija. Kako se u našem slučaju ne radi o pojedinačnim, niti o reverzibilnim reakcijama, već o grupnim reakcijama sa ireverzibilnim transportom fosforne kiseline preko određenog lančasto raspoređenog niza organskih jedinjenja, jasno je da ovde stvari neće biti tako jednostavne.

Potražili smo pomoć u literaturi. Lehnartz napr. (12) smatra da se u zatvorenim sistemima preko reverzibilnih reakcija uspostavljaju stacionarna stanja, dok u živim organizmima mogu nastati samo dinamične ravnoteže, koje se održavaju jedino neprekidnim dovođenjem novih materija i nove energije (12). Prema Lehnartzu, zakon o delovanju aktivnih masa primjeniv je samo na pojedinačne reverzibilne reakcije organizma. O primeni jednačina zakona o delovanju aktivnih masa na lančaste nizove usmerenih reakcija ovaj autor ne govori.

Prema Baldwinu (1) gradivo biohemije (kao i čitava biologija) može biti proučavano kako na statički (ili morfološki) način, tako i na dinamički (odnosno fiziološki) način. Razumevanje problema drugog načina uslovljeno je, prema istom autoru, poznavanjem materija prvog načina, tj. razumevanje fiziologije uslovljeno je poznavanjem morfologije. Prema Baldwinu mnogi organski hemičari posvetili su veliku pažnju proučavanju i opisu konstitucija i konfiguracija (sastava i građe) organskih gradivnih supstancija («Bausteine» nemačkih autora) živog organizma, s obzirom da one čine materijalnu osnovu živih ćelija. Prema Baldwinu, biohemičari imaju naprotiv zadatak da dinamički proučavaju ponašanja i uloge materija iz kojih je sastavljen biološki sistem (1). Iz izlaganja tog autora sledi da brzine reakcija u organizmu zavise od delovanja katalizatora, dok smer i opseg reakcija bivaju opredeljeni raspodelom slobodne energije, odnosno koncentracijom aktivnih masa. Za razliku od Lehnartza, Baldwin polazi od pretpostavke da su u organizmu principijelno sve reakcije reverzibilnog karaktera, tako da isti enzimi mogu vršiti i sinteze odgovarajućih supstancija i njihova razlaganja. Što enzimi u organizmu ne deluju uvek i u reverzibilnom smeru, uslovljeno je (po mišljenju tog autora) drugim osobinama sredine koja može imati inhibitorske faktore za reakcije suprotnih smerova.

U praktičnoj primeni teza o dinamičnom posmatranju biohemije i metabolizma, Baldwin se uglavnom pridržava pravila koja je ustanovio Ostwald i jednačina koje je predložio Michaelis (1). Same jednačine primjenjuje isključivo na pojedinačne reakcije metabolizma. Dakle i ovaj autor upotrebljava u opsegu metabolizma zakon o delovanju aktivnih masa na principijelno isti način kao i Lehnartz, s tom razlikom da on sve reakcije u organizmu smatra reverzibilnim. I njegova dinamika metabolizma izvire iz izolovanih lokalnih reakcija reverzibilnog karaktera. Ni ovaj autor ne govori o primeni zakona o delovanju aktivnih masa na sistem lančasto povezanih reakcija metabolizma.

Zanimljivo je da su još pre 40 do 50 godina Pütter (13), Winterstein (24), a nešto kasnije i Jost (9), tvrdili da metabolični procesi teku po sistemu sukcesivnih lančastih reakcionih nizova. Pütter (13) je već tada uočio da opšta brzina čitavog lanca odgovara brzini njegovog »najsporijeg« fizičkog ili hemijskog procesa. Čak je naveo i konkretne primere »najsporijih« procesa u živim organizmima, tvrdeći da je resorpcija kiseonika takav »najsporiji« proces kod homeoterama, riba, rakova i puževa, dok bi resorpcija organske hrane bila »najsporiji« proces kod tunicata, celenterata i protozoa (13).

Bertalamffy (3) zastupa sličnu koncepciju, davši joj teorijsku interpretaciju tj. primenivši na biološke procese opšte principe kinetike i termodinamike tzv. otvorenih sistema. Bertalamffy je jedan od prvih autora koji je ukazao na značaj činjenice da je živi organizam formiran po principu otvorenih sistema. Uz to on je i jedan od tvoraca opšte teorije i istraživača zakona otvorenih sistema. Karakteristika je svakog otvorenog sistema da kroz njega neprekidno i ireverzibilno protiče određena količina materija i energije. Za vreme proticanja kroz otvoreni sistem, prema Bertalamffyu (3), materije obrazuju »ravnoteže proticanja« (Fließgleichgewichte nemačkih autora, odnosno steady state engleskih pisaca). Ove »ravnoteže proticanja« čine stvarnu osnovu telesnih konstanta i struktura, razlikujući se po svojoj suštini i po genezi od »pravih« ravnoteža zatvorenih sistema. Autor tvrdi da je moguće izračunati i energiju koja je neophodna za održavanje »ravnoteže proticanja«, preporučujući za tu svrhu formulu W. Kuhna (koju je ovaj autor izveo iz procesa sinteze optički aktivnih supstancija) (3). Autor dozvoljava da mnoge reakcije metabolizma, uzete pojedinačno, mogu imati reverzibilni karakter, ali se principijelno promet materija u organizmu vrši putem trajnog jednosmernog proticanja materija i energije, preko mnogih lančasto poredanih procesa (3). Bertalamffy usvaja Gurneyevu karakteristiku lančastih procesa (7) (koju je već Pütter uočio još pre 40 godina), da je opšta brzina reagovanja otvorenog lančastog sistema ravna brzini njegovog najsporijeg procesa.

Eksperimentalna istraživanja otkrivaju sve veći broj konkretnih lančastih procesa posebnih metabolizama, najčešće potpuno ireverzibilnog toka (a izuzetno i sa delimično reverzibilnim osecima). Ovde ćemo spomenuti dobro poznati Szent-Györgyiev oksidativni lanac, zatim dva Krebsova metabolična lanca (lanac limunske kiseline i lanac za sintezu ureta) (23, 10, 11). Možemo spomenuti i fermentski niz za prenošenje kiseonika, kao i fermentski lanac za prenošenje vodonika (1, 12). Poznat je sistem transporta energije sa šećera na miozin u mišiću posredstvom prenošenja fosforne kiseline (4, 12, 8). Najzad, zahvaljujući radovima istraživača metabolizma, koji su tome problemu pristupili upotreбивši radioaktivne ili neradioaktivne izotope kao indikatore za markiranje metabolita, posebno blagodareći radovima Schoenheimera i Rittenberga (21, 22), Borsooka i Keighleya (5, 6), kao i mnogih drugih istraživača, utvrđeno je da se promet svakog metabolita ostvaruje putem njegovog trajnog transporta kroz niz sukcesivnih procesa metabolizma. Putujući kroz organizam, metaboliti sukcesivno ulaze, po određenom redosledu, u niz kompleksnih procesa, izlazeći iz svakog procesa kao specifično izmenjeni metaboliti.

Naši eksperimentalni nalazi sugerisali su nam pretpostavku da se metabolično vezivanje fosfora sa organskim radikalima u jetri pacova odigrava verovatno po tipu lančastog prenošenja fosforne kiseline. Ta pretpostavka je potkrepljena i upoređenjem naših rezultata sa nalazima J. Sachsa, dok su joj Hevesyevi podaci dali vrlo veliku verovatnoću. Činjenica da je biohemija već razjasnila niz konkretnih metaboličnih lanaca, a posebno postojanje lančastog prenošenja fosforne kiseline u mišiću, učvrstili su nas u ubeđenju da nećemo učiniti grešku ako pokušamo našu pretpostavku razraditi, a po mogućstvu i dokazati. Postojanje takvog lanca u jetri bilo bi u saglasnosti i sa opštim sistemom organizacije metabolizma kao otvorenog, dakle lančastog, sistema. Da taj lanac prenošenja fosforne kiseline teče kao ireverzibilni proces, potvrđivala bi i činjenica da između neorganskog fosfora, s jedne, i grupe njegovih organskih jedinjenja, s druge strane, ne postoji stalna proporcija (dok istovremeno postoji unutar same grupe organskih frakcija), te se dobiva impresija da lanac »troši« fosforu kiselinu, tj. kao da zakon o delovanju aktivnih masa ne funkcioniše i u obratnom smeru.

Ako usvojimo da je grupa fosforovih organskih frakcija povezana u lančasti niz procesom transporta fosforne kiseline, nameće se pitanje kako se može konkretno formulisati takav grupni ireverzibilni proces, odnosno na koji će se način postaviti jednačina »ravnoteže proticanja«? Principijelno za sada ne bi bilo bitno da li je lanac po celoj dužini nerazgranat (dakle čisto linearan) ili je počev od sredine, odnosno pri kraju, razgranat. U lancu postoje komponente koje se stalno obnavljaju primanjem molekula fosforne kiseline preko ulaznih komponenata lanca, a koje se zatim razlažu predajući fosforu kiselinu komponentama ka izlaznom smeru lanca. Ako proces analizujemo iz pozicije jedne od intermedijernih komponenata, uočićemo nekoliko činjenica. Najpre fosforna kiselina mora biti odnekle donesena na mjesto spajanja sa organskim radikalom. Zatim nastaje proces spajanja. Posle određenog vremena dolazi do razlaganja tog jedinjenja, te fosforna kiselina može ponovo biti dalje transportovana. Što je brzina sinteze veća a brzina razlaganja manja, zadržaće se više proizvedenih molekula na mestu proizvodnje, tj. biće im veća »dinamična« koncentracija.

Potrebno je utvrditi koje od ovih činjenica mogu ulaziti u jednačine »ravnoteža«. Znamo da zakon o delovanju aktivnih masa operiše sa dve kategorije činjenica: koncentracijama reagujućih masa i brzinom reagovanja (faktična i specifična brzina). Da vidimo najpre šta u tekućem lancu znači i kako nastaje veličina koju zovemo »koncentracija«. Je li ona identična sa koncentracijom neke supstancije napr. u epruveti, ili nekoj rudi? A priori je jasno da to ne mogu biti iste stvari jer preko lanca neprekidno protiču molekuli, tako da »koncentracija u lancu odražava samo razliku između brzine sinteze i brzine razlaganja iste komponente, ukoliko je apsolutna brzina prenošenja molekula konstantna veličina (tj. ukoliko postoji ravnoteža prenošenja). Zato je moguće da se apsolutne »koncentracije« organskih frakcija fosforne kiseline veoma razlikuju u našim i Sachsovima rezultatima, dok su im pri svemu tom proporcije masa međusobne iste. Prema tome, u lancu »koncentracija« predstavlja nešto nestabilno, promenljivo, a stabilne su samo kvantitativne proporcije komponenata koje učestvuju u lančanom prenošenju. I unutar

naših sopstvenih analiza apsolutne količine radioaktivnih frakcija veoma su različite, dok su njihove proporcije stabilne i konstantne. Moraćemo se zato prilagoditi toj realnoj situaciji u organizmu, tj. tretirati »koncentraciju« kao odraz »dinamične ravnoteže proticanja«, ili kao razliku između brzine sinteze i brzine razlaganja.

Ako je reč o fosfornoj kiselini koja se prenosi putem lanca, treba utvrditi kakvo značenje ima »koncentracija« te kiseline u lancu prenošenja. Videli smo iz Hevesyevih podataka da verovatno samo šećeri mogu direktno reagovati sa slobodnim molekulima fosforne kiseline. Za sintezu šećernih estera iz fosforne kiseline i glukoze svakako će biti merodavne kako koncentracija slobodne fosforne kiseline, tj. fosfata, tako i koncentracija slobodne glukoze. Već za sintezu sledećeg spoja sa fosfornom kiselinom, »koncentracija« slobodnog neorganskog fosfora nije faktor koji utiče na reakciju sinteze, već je bitna jedino količina koja se transportuje iz šećernog estera. Da li je u tome slučaju merodavna možda koncentracija tog šećernog estera? Ni to nije neposredno, jer šećerni ester ne predaje fosfornu kiselinu direktno svome susedu. To čini ferment koji razlaže šećerni ester, te učestvuje kao posrednik između dveju organskih fosforovih komponenata u lancu. U stvari i ferment bi trebalo da bude uvršten u lanac prenošenja, ali je količina fosforne kiseline, koja u njemu postoji kao »stationarna« »koncentracija«, praktički nemerljiva, dok je količina koju on prenosi merljiva, tj. ravna je brzini kojom sintetiše sledeću komponentu. Kako nam je pristupačna merenju samo transportna brzina kojom ferment prenosi fosfornu kiselinu, a njegova »dinamična« ili »stationarna« »koncentracija« praktično nemerljiva, možemo je zanemariti u jednačinama. Pošto nemamo eksperimentalnih elemenata da utvrdimo da li u transportu između dveju komponenata sudeluju i drugi faktori osim fermenta (napr. difuzija), moći ćemo se koristiti samo realno izmerenim ukupnim transportnim brzinama, bez obzira na proces njihovog postanka i prirodu njihovih nosilaca.

Kako se u jednačinama zakona o delovanju aktivnih masa uzima da je »koncentracija« oznaka količine aktivne mase, nalazimo se u teškoći da formulišemo jednačine za kasnije članove lanca, pošto se fosforna kiselina, koju jedna komponenta lanca predaje drugoj posredstvom fermenta, razlikuje od slobodne fosforne kiseline: fosforna kiselina koju prenosi ferment uopšte se ne pojavljuje u slobodnom stanju, te i ne može posedovati nikakvu »koncentraciju«. Čime će se onda moći izraziti veličina njene aktivne mase? Jedina veličina koja nam je ovde pristupačna eksperimentalnom merenju jeste brzina transporta te fosforne kiseline posredstvom fermenta. Prema tome, moraćemo se tom poznatom i merljivom veličinom koristiti da označimo količinu aktivne mase prenešene fosforne kiseline. Brzina prenošenja se može iskazati na vrlo različite načine. Koja će brzina biti merodavna? Jedino apsolutna količina transporta u jedinici vremena, koja je za vreme »ravnoteže proticanja« jednaka za sve sukcesivne članove lanca.

Prema tome umesto da jednačine formulišemo jedino pomoću »koncentracija« aktivnih masa, moraćemo aktivne mase označavati u vidu transportnih količina u vremenu. Možda bi se ovakav način oznake aktivne mase mogao nazvati imenom »vremenska koncentracija«, jer je adekvatnija realnom procesu koji tu veličinu formira. Postavlja se i

pitanje merenja brzine transporta fosforne kiseline u lancu prenošenja. Ovde nam pomažu radioaktivni izotopi, tj.  $P^{32}$ . Da bismo pitanje bolje rešili, moramo najpre istaći da se svaka frakcija pojavljuje u lancu u dve uloge: 1) frakcija se s jedne strane pojavljuje kao određena »koncentracija« koja je odraz razlike između brzine sinteze i brzine njenog razlaganja; 2) frakcija ujedno vrši ulogu transportera, pošto od prethodnog člana prima, a sledećem redoslednom susedu predaje svoju fosforu kiselinu. Ove dve uloge mogu biti veoma različito zastupljene u pojedinoj frakciji. Napr., ako i fermente ubrojimo u red frakcija, uloga »koncentracije« u njima praktično ne postoji, mada bismo tu ulogu principijelno i njemu, u krajnjoj liniji, morali priznati. Njegova uloga »koncentracije« ne dolazi do izražaja verovatno usled izvanredno velike specifične brzine razlaganja. Naprotiv, kod fosfolipoida i nukleoproteida funkcija transporta je malena u odnosu na funkciju »koncentracije«. Kod ATP, prema podacima Hevesya (on citira tuđe nalaze) uloga transporta oko 5 do 20 puta premašuje funkciju »koncentracije«, ali je funkcija »koncentracije« još uvek u granicama praktične merljivosti. U našim eksperimentima transportne brzine za neke frakcije izmerili smo sami, dok smo neke druge brzine transporta našli u literaturi (8).

Pošto smo eksperimentalno izmerili »dinamične« ili »stacionarne« »koncentracije« organskih komponenata fosfora u jetri pacova, a brzine transporta takođe smo izračunali (prema uputstvima Hevesya) za svaku frakciju, imamo potrebne elemente da aktivnu reagujuću masu izrazimo bilo u veličini »koncentracije«, ili u vidu transportne brzine. Jednačine ćemo izraziti posebno za svaku frakciju, a mesto znaka jednakosti staviti ćemo strelicu u smeru prenošenja, podrazumevajući da je uspostavljena »ravnoteža proticanja«.

Tako je iz rezultata naših analiza metabolizma fosfora u jetri pacova (pomoću radioaktivnog  $P^{32}$ ) došlo do pokušaja primene uobičajenih jednačina zakona o delovanju aktivnih masa na jednosmerne tekuće lančaste procese metabolizma. Time su naši rezultati dobili neku vrstu teorijske podloge. S jedne strane eksperimenti su nas naveli na »teoretiziranje«, ali je ova »teorija« sa svoje strane u stvari trebalo da posluži za rasvetljavanje problema te da izvrši ulogu putovođe u našim daljim eksperimentima. Zato možda ne bi bilo pogrešno reći da ovaj pokušaj predstavlja koliko završetak naših eksperimenata, toliko i početak njihovog tumačenja. Međutim kada je ovo »tumačenje, već bilo formulisano, videli smo da ono i po formi i po sadržini znatno prevazilazi okvir svoje eksperimentalne podloge. Zato smo rešili da ga saopštimo kao posebnu publikaciju, mada je ne samo po genezi, već i po suštini svojoj nerazdvojni sastojak naših ispitivanja metabolizma fosfora. Ipak postoji i jedan bitan razlog, koji nas je opredelio da ovu publikaciju odvojimo od njene eksperimentalne majke. Ta je činjenica da u samom eksperimentalnom delu još nemamo dovoljno argumenata za definitivno formulisano konkretnog rasporeda i strukture lanca prenošenja fosforne kiseline, mada za neke članove već možemo dati približni položaj u lancu. Nadamo se da će ova izlaganja nama, ili nekom drugom, makar i sasvim neznatno, doprineti da lakše pride definitivnom rešavanju pitanja konkretnog sastava lanca. Međutim čini nam se da će za taj zadatak biti potrebno

izvesti još veliki broj različitih eksperimenata na jetri pacova, naročito proučavanjem prometa upotrebom inhibitora metabolizma šećera, masti i proteina, a možda i nekim drugim ispitivanjima.

### OBRADA PROBLEMA

Postavlja se pitanje kako je moguće primeniti jednačine zakona o delovanju aktivnih masa na lančaste procese kada postoje tako bitne razlike u fizičkoj situaciji između stacionarnih ravnoteža u zatvorenim sistemima i »ravnoteže proticanja« u otvorenim sistemima. To je moguće zato što između tih različitih vrsta ravnoteža postoje i neke sličnosti. Pre svega, u oba slučaja ipak postoje neke ravnoteže (bez obzira na razlike njihovih priroda), a zatim, u oba slučaja reakcije neprekidno teku u suprotnim smerovima (što ne znači da »suprotno« mora biti i reverzibilno): u obe vrste ravnoteža neprekidno teče i proces sinteze i proces razlaganja. Razlika je u smeru transporta razloženih komponenata: u zatvorenom sistemu razložene komponente se vraćaju nazad ka istoj vrsti molekula, u otvorenom sistemu razložene komponente uvek idu napred prema novim partnerima. Nije naše da sada proveravamo da li u lančastim sistemima proces u izvesnoj manjoj količini teče i u obrnutom smeru (tj. reverzibilno). Uostalom, nama se čini da u najvećem broju slučajeva ne postoje uslovi za obrnuti proces (što bi odgovaralo i Baldwinovoj koncepciji, s tom razlikom da on to smatra posledicom delovanja inhibitora).

Jednostavnosti radi, molekule fosforne kiseline koji bivaju prenošeni preko niza članova metaboličnog lanca u jetri označićemo kao NULTE molekule (molekuli = O). Organske radikale koji vrše prenošenje fosforne kiseline označićemo velikim azbučnim slovima (pošto još nemamo dovoljno podataka da definitivno postavimo tačni redosled faktičnog prenošenja): A, B, C, D, E itd. Ovi molekuli vrše prenošenje na taj način da se svaka vrsta organskih molekula najpre spaja sa fosfornom kiselinom, primivši je od prethodne frakcije (svakako posredstvom fermenta), a zatim se razlaže, predajući fosfornu kiselinu prvom sledećem prenosiocu. Neka je smer prenošenja prema smislu strelice:  $A \rightarrow B \rightarrow C \rightarrow D \rightarrow E \rightarrow$  itd. U tom slučaju formulacija prenošenja mogla bi dobiti ovaj izgled:

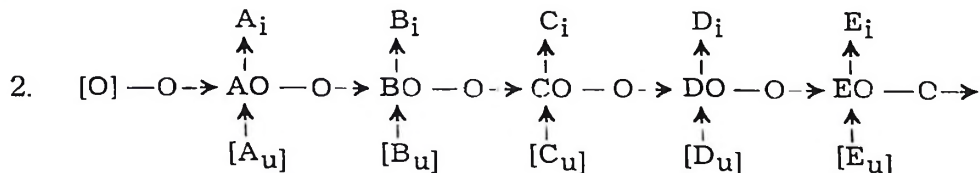
1.  $[O] \rightarrow O \rightarrow AO \rightarrow O \rightarrow BO \rightarrow O \rightarrow CO \rightarrow O \rightarrow DO \rightarrow O \rightarrow EO \rightarrow O$ , itd.

Prema Baldwinu trebalo bi pretpostaviti (1) da spajanje molekula organskog prenosioca sa molekulima nulte grupe, kao i razlaganje toga spoja, biva pod uticajem istog fermenta (što je za mnoge reakcije u zatvorenim sistemima i dokazano). Za naš lanac to nije obavezno. Šta više, naša koncepcija pre bi zahtevala postojanje »posredničkih« fermentata, tj. koji bi na predhodnu frakciju delovali samo u smeru razlaganja, ali na sledeću samo u smeru sinteze, putem prenošenja nultih molekula. Mi doduše nemamo nikakvih eksperimentalnih dokaza za takvu tvrdnju, ali princip lanca nameće zaključak da takvi odnosi mogu postojati. Za druge materije tako nešto već je i ustanovljeno. Tako napr. poznato je da za sintezu acetilholina postoji jedan (cholinacethylasa) (2), a za njegovo razlaganje drugi ferment (cholinesterasa). Nešto slično postoji

za histamin (histidindecaboxylasa i diaminooxydasa) (17, 18, 19, 20) a možda i za druge slučajeve metabolizma.

Važno je rešiti problem: kakvim načinom vrše ulogu molekuli koji ostvaruju prenošenje molekula nulte (—O—) vrste. Tu bi se u principu mogla uzeti jedna od dve moguće varijante. Prva bi bila: premeštaju se samo molekuli nulte (—O—) grupe, dok molekuli prenosilaca (A,B,C,D,E itd.) sami ne bivaju premeštani. Tada bi jedni te isti molekulski individui prenosilačkih grupa neprekidno obavljali svoje uloge prenošenja nultih molekula time što bi se naizmenično sa njima spajali primajući ih od grupe predhodnika, a zatim razlagali predajući ih grupi sledbenika, te bi igra zatim počinjala opet iznova na isti način. Ova je koncepcija služila kao osnova klasične teorije o prometu materija, polazeći od pretpostavke da su supstancije struktura jednom za uvek date, što je kritički odbacio Schoenheimer (21). Međutim, prema nalazu samog Schoenheimera, ili u saradnji sa Rittenbergom, odnosno Borsooka sa Keighleyom, Hevesya (21, 22, 5, 6, 8) i dr. istraživača metabolizma pomoću izotopa kao indikatora, sve vrste molekula koje ulaze u živi organizam bivaju neprekidno premeštane, sve dok ponovo ne napuste telesnu sredinu. To važi čak i za sve molekule ugrađene u žive strukture (21). Prema tome, moramo se opredeliti za drugu pretpostavku s obzirom da je eksperimentalno dokazana, tj. da i molekuli svih grupa naših prenosilaca bivaju i sami neprekidno prenošeni putem određenih sopstvenih lanaca prenošenja. Mada će se ove vrste molekula u našim jednačinama pojavljivati isključivo u ulozi prenosilaca (jer ćemo tokom izlaganja zanemariti mogućnost njihovog sopstvenog transporta), ipak je nužno radi same formulacije jednačina i izvlačenja odgovarajućih zaključaka, iskazati i činjenicu da se i te vrste molekula prenose preko određenih lanaca metabolizma ukrštenih sa nultim lancem. Pri tom se mogu pojaviti dva slučaja. Jedan od njih dozvoljava primenu skoro klasičnih jednačina zakona o delovanju aktivnih masa, dok se u drugom slučaju mora učiniti adekvatna modifikacija vrednosti koje ostvaruju ravnotežu.

U prvom slučaju polazimo od pretpostavke da se molekuli prenosilačkih grupa u ćeliji pojavljuju kao slobodni molekuli svoje vrste u definisanim i stalnim »koncentracijama«. Tada bi formula prenošenja mogla dobiti ovaj izgled:



Međutim, ako molekuli materija koje se pojavljuju kao prenosiooci u organizmu ne postoje kao slobodna supstancija u definisanim »koncentracijama«, već trenutno bivaju oslobodene iz drugih jedinjenja, koja sama po sebi mogu imati definisane »koncentracije« (što ne mora biti slučaj), tada je teško definisati »veličinu aktivne mase tih prenosilaca pomoću njihove »koncentracije«, jer ona de fakto ne postoji. Za sada ćemo se zadovoljiti samo da formuliramo lanac prenošenja za slučaj



$$\begin{aligned} \text{III) } S_{\text{CO}} &= K_{\text{CO}}^{\text{S}} \cdot \text{ApO} \cdot C_{\text{C}}^{\circ} = & \text{ApO} & = R_{\text{CO}} = K_{\text{CO}}^{\text{R}} \cdot C_{\text{CO}}^{\circ} \\ \text{IV) } S_{\text{DO}} &= K_{\text{DO}}^{\text{S}} \cdot \text{ApO} \cdot C_{\text{D}}^{\circ} = & \text{ApO} & = R_{\text{DO}} = K_{\text{DO}}^{\text{R}} \cdot C_{\text{DO}}^{\circ} \\ \text{V) } S_{\text{EO}} &= K_{\text{EO}}^{\text{S}} \cdot \text{ApO} \cdot C_{\text{E}}^{\circ} = & \text{ApO} & = R_{\text{EO}} = K_{\text{EO}}^{\text{R}} \cdot C_{\text{EO}}^{\circ} \end{aligned}$$

Kada se uspostavi »ravnoteža proticanja«, sve će faktične brzine sinteza biti međusobno jednake. Pored toga, one će biti jednake i sa svim brzinama razlaganja. Obe ove brzine biće još i ravne apsolutnoj količini prenošenja nultih molekula. Prema tome, to se može i formulisati:

$$\begin{aligned} 5. \quad S_{\text{AO}} &= S_{\text{BO}} = S_{\text{CO}} = S_{\text{DO}} = S_{\text{EO}} = \text{ApO} = R_{\text{AO}} = R_{\text{BO}} = \\ &= R_{\text{CO}} = R_{\text{DO}} = R_{\text{EO}} \end{aligned}$$

Ako su leve strane jednačina za sinteze iz br. 4. međusobno jednake, onda moraju biti međusobno jednake i njihove desne polovine. Iz toga proizlazi:

$$\begin{aligned} 6. \quad K_{\text{BO}}^{\text{S}} \cdot \text{ApO} \cdot C_{\text{B}}^{\circ} &= K_{\text{CO}}^{\text{S}} \cdot \text{ApO} \cdot C_{\text{C}}^{\circ} = K_{\text{DO}}^{\text{S}} \cdot \text{ApO} \cdot C_{\text{D}}^{\circ} = K_{\text{EO}}^{\text{S}} \cdot \\ &\cdot \text{ApO} \cdot C_{\text{E}}^{\circ} = \text{ApO} \end{aligned}$$

S obzirom da se u svim članovima jednačine br. 6. pojavljuje jedna zajednička veličina, ona se može eliminisati ako se cela jednačina podeli sa tom zajedničkom veličinom (ApO). Tada za formulaciju brzina sinteza preostaje sledeća jednačina:

$$7. \quad K_{\text{BO}}^{\text{S}} \cdot C_{\text{B}}^{\circ} = K_{\text{CO}}^{\text{S}} \cdot C_{\text{C}}^{\circ} = K_{\text{DO}}^{\text{S}} \cdot C_{\text{D}}^{\circ} = K_{\text{EO}}^{\text{S}} \cdot C_{\text{E}}^{\circ} = 1$$

Iz ove jednačine izlazi da su specifične brzine sinteza ravne:

$$\text{a) } K_{\text{BO}}^{\text{S}} = \frac{1}{C_{\text{B}}^{\circ}} \quad K_{\text{CO}}^{\text{S}} = \frac{1}{C_{\text{C}}^{\circ}} \quad K_{\text{DO}}^{\text{S}} = \frac{1}{C_{\text{D}}^{\circ}} \quad K_{\text{EO}}^{\text{S}} = \frac{1}{C_{\text{E}}^{\circ}}$$

Specifične brzine razlaganja možemo formulisati neposredno iz druge polovine jednačine pod 4. One bi glasile:

$$\text{b) } K_{\text{BO}}^{\text{R}} = \frac{\text{ApO}}{C_{\text{BO}}^{\circ}} \quad K_{\text{CO}}^{\text{R}} = \frac{\text{ApO}}{C_{\text{CO}}^{\circ}} \quad K_{\text{DO}}^{\text{R}} = \frac{\text{ApO}}{C_{\text{DO}}^{\circ}}, \text{ itd.}$$

Iz jednačina pod 7. proizlazi da su specifične brzine sinteza ravne recipročnim vrednostima koncentracija slobodnih molekula materija prenosilaca (A,B,C,D,E, itd.), ukoliko je moguće (u ravnoteži prenošenja) iz jednačina eliminisati aktivnu masu druge učesnice u reakciji sinteze, tj. kada je aktivna masa druge učesnice jednaka za sve članove lanca prenošenja. Pored prednosti ovako uprošćene formulacije specifične brzine sinteza pojavljuju se i odgovarajuće nezgode. Jedna od takvih nezgoda je u tome (što se i iz same jednačine može videti) što se sa

izmenom nivoa ravnoteže nužno mora menjati i sama specifična brzina sinteze. Dakle, »specifičnost« reagovanja nije konstantna veličina, već promenljiva, te je teže računati sa njom. Specifična brzina sinteze morala bi važiti samo za onu »koncentraciju« slobodnih molekula prenosilačke materije koja je postojala u trenutku jednog određenog nivoa ravnoteže. Dakle, za svaki nivo ravnoteže postojala bi druga specifična brzina sinteze. Prema tome, ona bi bila odraz u neku ruku kolektivnog stanja procesa prenošenja. Ukoliko bi se koncentracija menjala samo za jednu vrstu materija prenosilaca, nužno bi se menjala i »dinamička«, odnosno ravnotežna »koncentracija« sintetskog spoja između te prenosilačke materije i nultih molekula. Ali pošto bi se u tom slučaju opet morala uspostaviti ravnoteža prenošenja, to bi apsolutna količina prenošenja nulte materije ostala ista. U tom bi slučaju specifična brzina sinteze morala da se vrati na prvobitnu veličinu, s tim da je »dinamična« »koncentracija« sintetskog spoja tog prenosioca postigla viši nivo. Vraćanje specifične brzine na nižu veličinu u protivrečnosti je sa formulom za specifičnu brzinu sinteze, koja treba da je ravna recipročnoj vrednosti »koncentracije« slobodne materije prenosioca. Dakle, ovo je za sada teško rešivo pitanje. Stoga bi možda bilo korisnije za veličine specifične brzine sinteza pronaći i druge formulacije, koje ne bi bile u protivrečnosti sa primenom zakona o delovanju aktivnih masa, te bi se izbegle ovakve nezgode.

Iz jednačina za specifične brzine razlaganja (vidi drugi deo jednačina pod 7.) opaža se da je specifična brzina razlaganja proporcionalna apsolutnoj brzini transporta nultih molekula, a obrnuto proporcionalna »dinamičkoj« »koncentraciji« materije koja se razlaže. Međutim veličina te »dinamične« »koncentracije« pojavljuje se, kao što formula razlaganja pokazuje, kao odraz odnosa između dveju veličina, od kojih nijedna nema značenje statičke »koncentracije«, kako to inače postoji u reverzibilnim reakcijama zatvorenih sistema (napr. u epruveti). Sama »dinamična« »koncentracija« sintetizovanog proizvoda proporcionalna je količini apsolutnog prenošenja molekula nulte grupe, a obrnuto proporcionalna specifičnoj brzini razlaganja.

$$8. \quad C_{BO}^0 = \frac{A_{pO}}{K_{BO}^R}, \text{ itd.}$$

Pokušajmo sada da primenimo zakon o delovanju aktivnih masa na lanac prenošenja u kome nijedna od prenosilačkih supstancija ne postoji u ćeliji kao gotova i slobodna materija, već se trenutno stvara, te molekuli te materije bivaju neposredno posle stvaranja transportovani sa molekula iz kojih su oslobođeni u molekule koji su nastali spajanjem sa molekulima nulte grupe (napr. posredstvom fermentata). Pretpostavka je da će i ovde nastupiti ravnoteža prenošenja, sličnog tipa kao i u prethodnom slučaju. Umesto da »koncentracija« bude odlučujuća veličina za broj susretanja između reagujućih vrsta molekula, morali bismo za ovaj drugi slučaj kao osnovu za susretanja reagujućih molekula prenosilačke supstancije uzeti apsolutne količine njihovog prenošenja u jedinici vremena ka mestu susretanja sa nultim molekulima. Prema tome u ovakvim slučajevima količina apsolutnog prenošenja

morala bi izvršiti ulogu aktivne mase za obe vrste molekula: za nulte molekule kao i za molekule prenosilačkih supstancija. Tada bi formule pod 4. morale dobiti sledeću novu redakciju za sinteze:

9. I)  $S_{AO} = K_{AO}^S \cdot C_O^0 \cdot ApA = ApO = \text{itd.}$   
 II)  $S_{BO} = K_{BO}^S \cdot ApO \cdot ApB = ApO = \text{itd.}$   
 III)  $S_{CO} = K_{CO}^S \cdot ApO \cdot ApC = ApO = \text{itd.}$   
 IV)  $S_{DO} = K_{DO}^S \cdot ApO \cdot ApD = ApO = \text{itd.}$   
 V)  $S_{EO} = K_{EO}^S \cdot ApO \cdot ApE = ApO = \text{itd.}$

Ako ove jednačine podvrgnemo istim računskim procedurama kao što je učinjeno pod 5. 6. 7., dobićemo za konstante sinteza sledeće izraze:

10. 
$$K_{BO}^S = \frac{1}{ApB}$$

$$K_{CO}^S = \frac{1}{ApC}$$

$$K_{DO}^S = \frac{1}{ApD}$$

$$K_{EO}^S = \frac{1}{ApE}$$

Iz ovih formulacija specifičnih brzina sinteza, definitivno je iščezla veličina čak i »dinamične« »koncentracije«, te je njeno mesto zauzela isključivo vrednost koja izražava usmereni linearni transport molekula, tj. apsolutna količina prenošenja molekula prenosilaca ka mestu na kome oni sami preuzimaju ulogu prenošenja molekula nulte grupe. Prema tome ravnoteže se mogu uspostavljati i u sistemima u kojima uopšte ne postoje, ne samo fiksne, ili statičke, već ni »dinamičke« »koncentracije«, čak ni kao odražaji postignutih ravnoteža prenošenja. Možda bi se u ovakvim slučajevima za količinu apsolutnog prenošenja u jedinici vremena mogao upotrebiti i izraz »VREMENSKA« »koncentracija«.

S obzirom da u ravnotežnom stanju kod reverzibilnih reakcija zatvorenog tipa dolazi do ostvarenja obrnutih proporcija specifičnih brzina s jedne, prema reagujućim masama s druge strane, bilo bi zanimljivo u tom pogledu načiniti upoređenje sa otvorenim sistemima nereverzibilnih lančastih procesa metabolizma, kod kojih takođe dolazi do uspostavljanja ravnoteža. Iz jednačina pod 4. moguće je izvesti sledeće formule:

11. 
$$K_{BO}^S \cdot ApO \cdot C_B^0 = K_{BO}^R \cdot C_{BO}^0, \text{ itd.}$$



Kada u ovoj jednačini sve brzine prebacimo na jednu, a »koncentracije« na drugu stranu, dobićemo:

$$12. \quad \frac{ApO \cdot C_B^o}{C_{BO}^o} = \frac{K_{BO}^R}{K_{BO}^S}$$

$$\frac{ApO \cdot C_C^o}{C_{CO}^o} = \frac{K_{CO}^R}{K_{CO}^S}; \text{ itd.}$$

Ako pak uporedimo »koncentracije« dvaju susednih članova prenošenja sa njihovim specifičnim brzinama sinteza, dobićemo analogne vrednosti:

$$13. \quad K_{BO}^S \cdot ApO \cdot C_B^o = K_{CO}^S \cdot ApO \cdot C_C^o, \text{ itd.}$$

Kada i u ovoj jednačini prenesemo sve koncentracije na jednu, a brzine reakcija na drugu stranu jednačine, dobićemo:

$$14. \quad \frac{ApO \cdot C_B^o}{ApO \cdot C_C^o} = \frac{K_{CO}^S}{K_{BO}^S}, \text{ itd.}$$

Veličina ApO može se skratiti, jer se pojavljuje i u brojiocu i u imeniocu, te će preostati formula:

$$15. \quad \frac{C_B^o}{C_C^o} = \frac{K_{CO}^S}{K_{BO}^S},$$

odnosno

$$\frac{C_C^o}{C_D^o} = \frac{K_{DO}^S}{K_{CO}^S}$$

odnosno

$$\frac{C_D^o}{C_E^o} = \frac{K_{EO}^S}{K_{DO}^S}$$

Iz jednačina pod 12. proizlazi da se između specifičnih brzina sinteza i razlaganja istog jedinjenja uspostavlja odnos obrnutih proporcija sa reagujućim masama, na sličan način kao i u zatvorenim reverzibilnim sistemima, mada ovde ne postoji vraćanje molekula unazad. Dakle, matematički se ireverzibilne »ravnoteže proticanja« mogu izražavati sličnom jednačinom kao i obične ravnoteže u zatvorenim sistemima. Još je zanimljivije da se analogni odnosi nalaze između dvaju uzastopnih sinteza, kao što to pokazuju jednačine pod br. 13., 14. i 15., gde »dinamične« »koncentracije« susednih članova prenošenja imaju obrnutu proporciju sa specifičnim brzinama njihovih sinteza.



Slične odnose možemo izraziti i u slučajevima gde u reakcije ulaze materije čiji se molekuli radaju u trenutku preuzimanja funkcije prenošenja multih molekula, s tom razlikom što će se u formulama na mesto »koncentracija« pojaviti isključivo apsolutne količine prenošenja oba učesnika, tj. kako nulte supstancije, tako i prenosilačke materije. Za sinteze i razlaganja istog spoja, formule bi glasile:

$$16. \quad \frac{A_p O \cdot A_p B}{C_{BO}^o} = \frac{K_{BO}^R}{K_{BO}^S}, \text{ itd.}$$

Odnosi za sintezu dvaju uzastopnih prenosilaca sa nultim molekulima imali bi sledeće jednačine:

$$17. \quad \frac{A_p B}{A_p C} = \frac{K_{CO}^S}{K_{BO}^S}, \text{ itd.}$$

Kako prema našoj koncepciji prenošenje svakog novog molekula nulte supstancije u svakoj etapi prenošenja obavlja novi molekul prenosilačke materije, moramo uzeti da su, u slučaju postojanja ravnoteže prenošenja, apsolutne količine prenošenja za obe vrste materija međusobno ekvivalentne (ukoliko reaguju jednovalentni molekuli sa obe strane), što bi se moglo formulisati na sledeći način:

$$18. \quad A_p O = A_p B = A_p C = A_p D = A_p E = \text{itd.}$$

Tada sve količine prenošenja možemo izraziti u jednoj jedinjoj veličini, napr. u vrednosti  $A_p O$ , te ćemo dobiti sledeće formule:

$$19. \quad \frac{A_p O^2}{C_{BO}^o} = \frac{K_{BO}^R}{K_{BO}^S}, \text{ itd.}$$

Iz ovih formula može se dalje izvesti i veličina »dinamične« »koncentracije« sintetskih proizvoda u lancu prenošenja, te bi glasila:

$$20. \quad C_{BO}^o = \frac{A_p O^2 \cdot K_{BO}^S}{K_{BO}^R}, \text{ itd.}$$

Iz prethodne formule dala bi se izvesti i opšta formula za »dinamičku« »koncentraciju« sintetskih proizvoda u lancu prenošenja za vreme trajanja ravnoteže prenošenja:

$$21. \quad C^o = \frac{A_p^2 \cdot K^S}{K^R} = A_p^2 \cdot \frac{K^S}{K^R}$$

Poslednja jednačina pokazuje da je »dinamična«, »koncentracija« jedinjenja koje se stvara u svakom stepenu prenošenja u nekom lančastom nizu reakcija upravo proporcionalna umnošku specifične brzine sinteze sa kvadratom apsolutne količine prenošenja, a obrnuto proporcionalna veličini specifične brzine razlaganja. Ova formula pokazuje da je materijalna osnova »dinamične« veličine u organizmu, koju obično nazivamo »koncentracija«, sasvim druge prirode od suštine pojma »koncentracija« u reverzibilnim reakcijama zatvorenih i statičkih sistema. »Koncentracija« u organizmu jeste izraz dinamične ravnoteže kretanja molekula u lancu prenošenja odgovarajućih vrsta supstancija. U slučajevima gde je specifična brzina sinteze ravna specifičnoj brzini razlaganja, »dinamična« »koncentracija« sintetizovanog jedinjenja ravna je samom kvadratu apsolutne količine prenošenja u jedinici vremena. U

slučajevima gde je proporcija  $K^S/K^R$  manja od jedinice (napr. kod svih fermentata), tj. kada je specifična brzina razlaganja veća od specifične brzine sinteze, tamo će »dinamična« »koncentracija« imati vrednost manju od kvadrata apsolutne količine prenošenja. U svim primerima u kojima je ta proporcija veća od jedinice, »dinamična« »koncentracija« jedinjenja između molekula prenosilaca i multih molekula biće ravna umnošku toga broja sa kvadratom apsolutne količine prenošenja u jedinici vremena.

Iz prethodne jednačine dobijamo i nove jednačine za specifične brzine (i za sintezu i za razlaganje):

$$22. \quad \text{za sintezu: } K^S = \frac{C^0 \cdot K^R}{A_p^2}$$

$$\text{za razlaganje: } K^R = \frac{K^S \cdot A_p^2}{C^0}$$

Međutim, kako je proizvod između »dinamične« »koncentracije« i specifične brzine razlaganja u vreme ravnoteže prenošenja ravna faktičnoj brzini razlaganja, a ova sa svoje strane ravna apsolutnoj količini prenošenja u jedinici vremena, onda ta jednačina može dobiti ovu redakciju:

$$23. \quad \text{a) } C^0 \cdot K^R = R = A_p$$

Ako sada u jednačini br. 22 za specifičnu brzinu sinteze umnožak  $C^0 \cdot K^R$  zamenimo sa  $A_p$ , dobićemo sasvim uprošćenu formulu za specifičnu brzinu sinteze:

$$24. \quad K^S = \frac{A_p}{A_p^2} = \frac{1}{A_p}$$

Drugim rečima to znači da u slučajevima kada ne postoje gotovi i slobodni molekuli prenosilačkih materija u nekom lančastom nizu reakcija (već ako se prenosilački molekuli neprekidno stvaraju iz drugih

vrsta molekula), specifične brzine sinteza ravne su recipročnoj vrednosti apsolutne količine prenošenja. Kako ova za vreme ravnoteže prenošenja ima istu vrednost za sve članove prenošenja, to znači da su specifične brzine sinteza svih članova prenošenja međusobno jednake.

Ako sada uporedimo formule za brzinu sinteza iz jednačina pod br. 7. sa jednačinom pod br. 24., na prvi pogled postoji analogija među njima. Naime, u oba slučaja specifična brzina sinteze stoji u obrnutoj proporciji sa aktivnom masom prenosilačke supstancije. Međutim ova formalna sličnost sadrži u sebi i bitne razlike. Dok se u slučaju postojanja slobodnih molekula prenosilačkih materija sa određenom »koncentracijom« ne moraju u jedinici vremena u reakciju uključiti svi postojeći molekuli te »koncentracije«, dotle su u slučaju nepostojanja slobodnih molekula, svi novostvoreni molekuli prenosilačke materije faktično ušli u reakciju. To se vidi iz činjenice da su za sve prenosilačke materije dobivene jednake vrednosti za specifične brzine sinteze, što znači da je brzina prenošenja čitavog lanca sukcesivnih reakcija dirigovana »koncentracijama« molekula nulte grupe i prve prenosilačke supstancije. To bi opet dalje bilo u saglasnosti sa izlaganjem Hevesya da samo ishrana šećerom dovodi do povećanja ukupne »koncentracije« organskih frakcija fosfora. Ako to važi za slučaj kada ne postoje slobodni molekuli prenosilačkih materija, morali bismo dalje zaključiti da zakon o delovanju aktivnih masa u običnoj formulaciji važi uvek samo za početnu i prvu reakciju prenošenja, dok za ostale reakcije niza taj zakon važi samo u formi u kojoj je utvrđen za neslobodne molekule prenosilačke materije. To bi moralo značiti da slobodne »koncentracije« prenosilačkih supstancija srednjih ili završnih članova prenošenja neće imati neposrednog uticaja na stvaranje »ravnoteže prenošenja«. Na ravnoteže utiču samo one količine koje faktično reaguju putem prenošenja. Time bi se dobile jednačine u kojima bi bile uklonjene sve protivurečnosti koje su se ispoljile u jednačinama za specifične brzine sinteza (vidi broj 7) kada su prenosiooci slobodne materije. Ali time dolazimo i do zaključka da se lanac prenošenja uvek ponaša kao da ne postoje »koncentracije« prenosilačkih materija (izuzev prve prenosilačke supstancije, koja diriguje nizom prenošenja). To je pak u potpunoj saglasnosti sa eksperimentalno utvrđenom činjenicom da grupa organskih frakcija nastupa prema neorganskom fosforu kao jedinstven proces.

Pokušaćemo da uporedimo specifične brzine razlaganja za slučajeve nepostojanja slobodnih molekula sa jednačinama pod br. 7, koje su dobivene iz reakcija gde su sve prenosilačke materije bile prisutne u obliku slobodnih molekula. Ako u jednačini za specifičnu brzinu razlaganja iznešenoj pod br. 22, vrednost  $K^S$  zamenimo sa  $1/A_p$ , dobićemo da je:

$$25. \quad K^R = \frac{1}{A_p} \cdot \frac{A_p^2}{C^0} = \frac{A_p}{C^0}$$

što je identično sa formulama pod 7/b. To znači da su specifične brzine razlaganja kod slučajeva sa nepostojanjem slobodnih molekula prenosilačkih supstancija identične sa onima koje su utvrđene u lancima gde se prenosilačke materije nalaze u gotovom, dakle slobodnom stanju.

## DISKUSIJA I ZAKLJUČCI

Iz naših izlaganja vidi se da postoje objektivni uslovi i mogućnosti primene zakona o delovanju aktivnih masa na lančaste nizove otvorenih nereverzibilnih metaboličnih reakcija, odnosno na lačnasto prenošenje molekula preko niza nereverzibilnih reakcija, ukoliko se u tim reakcijama ostvari »ravnoteža prenošenja«.

Primena je pogodna u svim slučajevima gde se u ravnoteži prenošenja uspostavlja konstantne »dinamične« »koncentracije« spojeva između nultih molekula koji bivaju prenošeni s jedne, i molekula prenosilačkih supstancija s druge strane.

Primena je moguća kako u sistemima prenošenja u kojima prenosilačke supstancije unapred poseduju već gotove i slobodne molekule sa konstantnim »koncentracijama«, tako i u slučajevima kada molekuli prenosilačkih materija bivaju trenutno oslobođeni, te bez ikakve stalne »koncentracije« bivaju trajno prenošeni podjednakom brzinom sa materija iz kojih se oslobađaju neposredno na mesto na kome se spajaju sa nultim molekulima.

Kada prenošenje vrše slobodni molekuli prenosilačkih materija, reagujuća masa može biti iskazana njihovom »koncentracijom«, dok je takvo iskazivanje reagujućih masa za nulte molekule moguće samo za prvi spoj prenošenja, jer tu i nulte i prenosilačke materije poseduju slobodne molekule. Za kasnije članove prenošenja reagujuće mase nultih molekula mogu biti iskazane samo u apsolutnim količinama transporta tih molekula u jedinici vremena. Međutim, iskazivanje aktivne mase na dva razna načina ima nezgodu u tome što su sve specifične brzine sinteza ravne samo recipročnim vrednostima »koncentracija« slobodnih molekula prenosilačkih supstancija. Ove pak mogu biti promenljive, što dolazi u protivurečnost sa faktučnim procesom prenošenja, jer količina spajanja ne može biti povećana jedino rastenjem »koncentracije« prenosilačkih slobodnih molekula, bez istovremenog porasta i brzine prenošenja nultih molekula, što se ne mora dogoditi. Ova protivurečnost iščezava kada ne postoje slobodni molekuli prenosilačke supstancije, tj. kada se ovi oslobađaju neposredno pre reagovanja sa nultim molekulima. Pošto je broj nultih molekula koji bivaju prenošeni jednak broju molekula prenosilačke materije u slučaju monomolekularnih reakcija, onda je za formulisanje jednačine dovoljno znati količinu prenošenja nultih molekula, jer je tim određena i ekvivalentna prenosilačke supstancije. Kako je količina prenošenja nultih molekula jednaka za sve članove prenošenja duž čitavog reakcionog lanca, proizlazi da su i specifične brzine sinteza svih članova prenošenja međusobom jednake, tj. ne postoje nikakve individualne specifične brzine za sintezu određenog spoja prenošenja, već postoji samo kolektivna konstanta brzine sinteza, koja je ravna recipročnoj vrednosti apsolutne količine prenošenja nultih molekula. Iz ove činjenice mogu biti izvučena dva dalja zaključka:

a) Sinteze kasnijih članova prenošenja u nekom reakcionom lancu ne zavise od »koncentracija« slobodnih molekula tih prenosilačkih materija (ukoliko one postoje iznad nužnog minimuma). Postoji samo kolektivna veličina specifične brzine sinteza, koja je određena brzinom prenošenja nultih molekula duž čitavog lanca, nezavisno od prethodnog stanja

molekula prenosilačkih supstancija kasnijih stepena prenošenja, tj. uvek važi pravilo kao da ne postoje slobodni molekuli prenosilačkih supstancija. Zato je nepravilno u jednačine sinteza unositi »koncentracije« slobodnih molekula takvih prenosilačkih supstancija, jer u ravnotežama lanca učestvuju samo faktično reagujuće količine tih vrsta molekula.

b) Ukupna brzina prenošenja duž čitavog lanca dirigovana je veličinama reagujućih masa, tj. postojećim »koncentracijama« nultih molekula i molekula one prenosilačke supstancije koja stoji na čelu čitavog lanca, jer ona započinje lanac spajanja sa nultim molekulima. Kako je prema Pütteru-Jostu, Gurneyu i Bertalamffyu (13, 9, 7, 3) u nekom lančasto povezanom reakcionom nizu ukupna brzina lanca određena brzinom najsporijeg fizičkog ili hemiskog procesa, izlazi da je (prema našim formulama) najsporiji proces u prvom članu lanca. Ovaj zaključak je neočekivan, ali se nužno nameće iz analize naših jednačina. Nama bi to bilo sasvim logično za slučaj prenošenja fosforne kiseline, gde prva reakcija počinje njenim spajanjem za šećere, koji fosforu kiselinu, egzotermijom svoga razlaganja, snabdevaju (na endotermijski način) potrebnom energijom za njeno dalje egzotermijsko prenošenje. Međutim nije nam poznato da li svi reakcioni lanci počinju takvom vrstom reagovanja, tj. reakcijom koja celom lancu stavlja na raspoloženje određenu količinu slobodne energije reagovanja.

Dok je priliv prenosilačkih molekula u stepenastom nizu prenošenja dovoljan da prihvati sve nulte molekule koje u lanac ubacuje prva prenosilačka supstancija, dotle oni neće direktno uticati na stvaranje ravnoteža u lancu. Međutim ako priliv molekula ma koje prenosilačke supstancije nekog kasnijeg stepena prenošenja (tj. koja u lanac upada iz bočnog smera), postane nedovoljan da prihvati čitavi dovoz nultih molekula, tada mora doći do sasvim određenog poremećaja ravnoteže prenošenja. To će se odraziti s jedne strane u tome što će biti smanjena »dinamična« »koncentracija« sintetskog jedinjenja one prenosilačke materije koja pritiče nedovoljno, kao i u članovima kojima deficitni stepen liferuje nulte molekule. Ali smanjeni priliv morao bi se s druge strane odraziti i u porastu »koncentracije« jedinjenja prenosilačkih i nultih molekula na prethodnom ili na nekoliko ranijih stepena prenošenja neposredno ispred zakločenog stepena reakcionog niza. Prema tome, zaključak bi morao glasniti: bočne prenosilačke supstancije nekog lanca, za razliku od čeone, mogu delovati na ravnotežu lanca samo minimumom svoga priliva, ali ne i maksimumom molekula koje stoje na raspoloženju lancu prenošenja nultih molekula. U slučaju manjka molekula neke prenosilačke supstancije, promena ravnoteže dobija sasvim karakterističan izgled: u njoj se moraju menjati proporcije.

Jednačine za specifične brzine razlaganja, za razliku od specifičnih brzina sinteza, imaju identične formulacije za oba stanja prenosilačkih supstancija, tj. jednačina koja se dobija iz prenošenja pomoću slobodnih molekula prenosilaca identična je sa jednačinom koja se izvodi iz prenošenja kada molekuli prenosilačkih supstancija ne postoje u slobodnom stanju. To dolazi otuda što u njenu formulaciju, pored »tekuće koncentracije« spoja nultih molekula sa prenosilačkim, ulazi samo apsolutna količina prenošenja nultih molekula (ali ne i prenosilačkih). Prema tome, u postignutoj ravnoteži prenošenja, proporcije stacionarnih, ili »tekućih«

»koncentracija« jedinjenja na sukcesivnim stepenima reakcionog niza dirigovane su isključivo veličinama specifičnih brzina razlaganja, pošto su količine prenošenja nultih molekula jednake za sve članove prenošenja. Iz formula se vidi da su u tom slučaju stacionarne koncentracije obrnuto proporcionalne samo specifičnim brzinama razlaganja, jer se ista količina prenošenja deli raznim veličinama konstanti razlaganja.

Količina neke materije koju u organizmu označujemo nazivom »koncentracija« nije nikakva »statička« vrednost, kada se posmatra sa stanovišta metabolizma, već stacionarna manifestacija uspostavljene dinamične »ravnoteže proticanja«, tj. ravnoteže između prinosa neke supstance i njenog rashoda u prometu te materije (bilo putem sinteza i razlaganja, odnosno unošenja i iznošenja iz ćelije, itd.). Sadržina pojma »koncentracija« određena je dinamikom kretanja materija u pravcu sinteze i u pravcu razlaganja, odnosno razlikama brzina tih dva procesa. Metabolični lanci prenošenja pokazuju analogiju sa rečnim tokovima, u kojima stacionarni nivo protočne vode nije osnov kojim je objektivno uslovljena dinamika kretanja vodenih masa u reci, već stvari stoje obrnuto: odgovarajući stacionarni nivo vodenih masa odraz je postignute ravnoteže između brzine punjenja rečnog korita novim masama vode iz pravca izvorišta, s jedne strane, i brzine odleivanja vodenih masa ka smeru ušća te reke, s druge strane.

Čini nam se da ako biohemiju i metabolizam posmatramo sa opisanog stanovišta, nema mnogo osnova za postavku E. Baldwina (1), da je u živom organizmu »statika« osnova dinamike. Naprotiv, prema L. Bertalamffyu (3) živi organizmi su ravnotežni tekući sistemi si nizom karakterističnih osobina: održavanja konstanti pod uslovima trajnog proticanja materije i energije, samopokretanja i samoregulacije po principu prekomerne kompenzacije, itd. Isto prema Schoenheimeru, Borsooku (21, 22, 5, 6) i dr. u organizmu uopšte ne postoji »statika«, jer se i sama živa struktura neprekidno razgrađuje i stalno iznova dograđuje. »Statika« nastaje posredstvom akta naše analize (napr. uzimanjem i konzervisanjem uzoraka za analizu i t. sl.). U organizmu postoje samo kretanja materija u smeru neprekidnog razlaganja, i ka smeru obnavljajućih sinteza, a postoje tako isto i dinamične, odnosno »tekuće« ravnoteže između ta dva procesa, koje nam mogu imponovati kao »statičke«, ili ih mi prekidom životnog toka prisilno pretvaramo u statičke (jer je za naše analitičke metode pogodnije da sastojke koristimo u statičkom stanju). Čini nam se da će biti adekvatnije ako ustvrdimo da je pravilno razumevanje »statike«, odnosno »tekuće ravnoteže«, u organizmu moguće jedino ako se najpre ispravno razjasni dinamika koja do takvih ravnoteža (dakle do samo prividne »statike), dovodi. Čini nam se da je definicija koju je usvojio E. Baldwin, u stvari obrnuta na glavu. Ako je postavimo na noge, biće sasvim na svome mestu, jer će nam realnije prikazati odnose između »statike« i dinamike živog organizma. Isto to važi za morfologiju i fiziologiju. Već je Schoenheimer lepo opisao da strukture organa nisu ništa drugo do »tekuće« ravnoteže između ulaženja novih molekula i odlaženja starih iz žive građe (21).

**Napomena:** Zahvaljujem drugovima M. Deželiću i T. Škerlaku, profesorima univerziteta u Sarajevu, na sugestijama i izvršenim kontrolama formula u tekstu. A. S.

A. V. SABOVLJEV, ON THE APPLICABILITY OF GULDBERG & WAAGE'S  
LAW OF MASS ACTION TO METABOLIC OPEN-CHAIN REACTIONS OF  
IRREVERSIBLE CHARACTER.

S U M M A R Y

Our expositions suggest that there are objective grounds and possibilities for applying the law of mass action also to chains of open irreversible metabolic reactions, or for transference of molecules through a series of irreversible chain reactions, provided the »transference equilibrium« is attained in the reactions concerned.

The application should hold good in all cases where, in the transference equilibrium, constant »dynamic« concentrations of compounds are established — of zero-molecules transferred from one part and of molecules of the transferring substances from another part.

The application is equally possible in transference systems in which the transferring substances possess beforehand complete and free molecules with constant »concentrations«, as well as in the cases where molecules of the transferring substances are instantaneously liberated and continuously transferred, with approx. equal velocity and without any constant »concentration levels« from the substances they are liberated from direct to the spot where they combine with zero-molecules.

When the transference is done by the free molecules of the transferring substances, the reacting mass can be expressed by their »concentration«, while such an expression of reacting masses for the zero-molecules is only possible as regards the first compound of the transference, for here both the transferring and the zero substances are possessed of free molecules. As regards the subsequent members of the transference, the reacting masses of zero-molecules can only be expressed by absolute quantities of the transport of the molecules concerned with reference to a unit of time. However, the method of expressing an active mass in two different ways has its drawback in the fact that specific velocities of syntheses are equal only to the reciprocal values of »concentrations« of free molecules of the transferring substances. Since these values can be different, this would be contradictory to the actual process of transference, for the combination quantity cannot be increased merely by an augmentation in the »concentration« of transferring, free molecules without a simultaneous increase in the transference velocity of the zero-molecules, which is not bound to occur. This contradiction is obviated in the absence of free molecules of the transferring substance, i. e. when the latter are liberated directly before reacting with zero-molecules. Seeing that the number of zero-molecules to be transferred is equal to that of molecules of the transferring substance in the case of monomolecular reactions, it follows that for the formulation of the equation it is sufficient to know the transference quantity of the zero-molecules since the equivalent of the transferring substance is known ipso facto. As the transference quantity of the zero-molecules is equal for all members of the transference along the entire reaction chain, it follows that the specific velocities of the syntheses of all members of the transference are co-equal, i. e. no specific individual velocities exist for the synthesis of a given compound; there exists only the collective velocity constant of the syntheses, which is equal to the reciprocal value of the absolute transference quantity of the zero-molecules. Two further conclusions can be drawn from this, i. e.

(a) The syntheses of subsequent transference members in a given reaction chain do not depend upon »concentrations« of free molecules of the transferring substances concerned (in so far as they exceed the necessary minimum). The fact of the matter is that only a collective value of the specific velocity of the syntheses can be said to exist, which is determined by the transference velocity of the zero-molecules along the entire chain, independent of the previous state of the molecules of transferring substances of a later transference stage, i. e. the rule holds good irrespective of the existence of free molecules of the transferring substances. To go and enter »concentrations« of free molecules of such transferring substances into the equations of syntheses would therefore be incorrect, for it is only the reacting quantities of molecules of this kind that actually take part in the equilibriums of a chain;

(b) Total transference velocity along the entire chain is governed by the quantities of the reacting masses, i. e. by the existing »concentrations« of zero-molecules as well as those of the transferring substance that is at the head of the entire chain, the substance that actually starts the chain of the binding together of the zero-molecules. Seeing that — according to Pütter, Jost, Gurney & Bertalamffy (13, 9, 7, 3) — in a chainlike reaction series, the total velocity of the chain is determined by the velocity of the slowest physical or chemical process, it follows by inference — according to our formulae — that the slowest process is to be found in the first member of the chain. This conclusion, unexpected though it may seem, unavoidably follows from an analysis of our equations. We should find this quite logical in the case of phosphoric acid transmission, where the first reaction is started by sucrose-combinations which, in the exothermic way, provide the phosphoric acid with the energy required for its further exothermic transmission. However, we are unaware whether all reaction chains are started by a similar reaction, i. e. the one that makes available a given amount of free reacting energy to the entire chain.

As long as the rate of inflow of transferring molecules, in successive series of transference, remains adequate for the reception of all the zero-molecules introduced into the chain by the first transferring substance, the latter molecules will have no direct influence upon the chain equilibrium. However, should the rate of molecular inflow from any of the transferring substances belonging to a later transference stage (i. e. a substance that enters the chain laterally) become inadequate for the reception of the entire supply of zero-molecules, then a definite disturbance of transference equilibrium would be bound to follow. This again would be reflected in the fall in the »dynamic-concentration« rate of synthetic binding of the transferring substance the inflow of which is insufficient, as well as in the number of members that have to be provided with zero-molecules by the stage of insufficiency. Yet a reduced inflow should also be reflected in a higher »concentration« rate in the binding together of the transferring and the zero-molecules at a previous stage (or several earlier stages) of transference directly before the blocking up of the reaction series. The conclusion therefore should be as follows: The lateral transferring substances, as distinct from the frontal one, can act upon the equilibrium of the chain only by the minimum of their influx, and not by the maximum of molecules available to the chain for the transference of the zero-molecules. In the case of molecular deficiency in a transferring substance, the change of equilibrium is characterised by an altogether different feature: its proportions have to be changed.

Equations for specific velocities of decompositions, as distinct from those of syntheses, have identical formulations for the two states of transferring substances, i. e. the equation obtained by transposing free transferring-molecules is identical to the one deduced when the molecules do not exist in a free state. This is because into its formulation there enters besides a flowing-concentration compound of the zero and transferring molecules, the absolute transference quantity of the zero-molecules only (without that of the transferring molecules). Accordingly, in the achieved equilibrium of transference the proportions of stationary, or »flowing« concentrations, combinations in successive stages of a reaction series are governed exclusively by the values of specific decomposition velocities, since the transference quantities of zero-molecules are equal for all transference members. The formulae disclose that in this case the stationary concentrations are in inverse proportion to only the specific velocities of decomposition, for the same transference quantity is divided by various magnitudes of decomposition constants.

An amount of a substance in an organism, which we call »concentration«, represents no static value when seen in the light of metabolism, but rather a stationary manifestation of an established dynamic steady state, i. e. an equilibrium between a contributed share of a substance and its conversion and decomposition in course of its circulation (through syntheses or decompositions, its introduction into and its exit from the cells, etc.). The content of the »concentration« concept is determined by the dynamics of the movement of substances in the direction of a synthesis as well as decomposition, or by the differences in speed of the two processes. Metabolic chains of transference show analogy with a river and its course; here, the stationary level of flowing water does not represent a basis that conditions objectively the dynamics of movement of the water mass; in fact, the reverse is true: the corresponding stationary level in a water mass is a reflexion of the established equilibrium between the respective rates of speed of the filling up of a river with new masses of water coming from the direction of its source, on one side, and of the rate of outflow of its water mass towards its mouth, on the other side.

Viewing biochemistry and metabolism from this standpoint, we would suggest that there is little that can be said in support of E. Baldwin's (1) assumption to the effect that, in a living organism, »statics« is the basis of dynamics. On the contrary, according to L. Bertalamfy (3) all living organisms are balanced flowing systems having a series of characteristic features: maintenance of constants under conditions of a permanent flow through of matter and energy, of automation and autoregulation on the principle of excessive compensation, etc. Likewise, according to Schoenheimer, Borsook (21, 22, 5, 6) and others, it is contended that »statics« does not exist at all in a living organism because the living structure itself is destroyed only to be recomposed. »Statics« comes about by the act of our analysis (e. g. by our taking and preserving of samples for analysis, etc.). In an organism there are only movements of substances in their course toward uninterrupted decomposition and repeated regenerating syntheses; there are also dynamic or »flowing« equilibriums between the two processes that are apt to impress us as being »static« — also because we forcibly change them into such by interrupting their life cycle (for we find it more convenient, for the purpose of our analytical methods, to use them in a static state). It would be more to the point, in our opinion, to suggest that the correct understanding of »statics« or a »flowing balance« with refer-

ence to a living organism is only possible after the dynamics that brings about such states of balance (i. e. apparent statics) has been satisfactorily accounted for. The definition adopted by E. Baldwin is turned the other way round, it should seem. If it were reversed, the relation between the »statics« and the dynamics of a living organism would be presented more realistically. The same holds good for morphology and physiology. As illustrated by Schoenheimer — so long ago and so vividly: structures of organs are nothing but »flowing« equilibrium between the influx of new molecules into the structure and the departure of the old from a living frame (21).

## L I T E R A T U R A

1. Baldwin, E.: Dynamic aspects of Biochemistry.; — Cambridge, — 1948
2. Balfour, W. E. and Hebb C. E.: Mechanisms of acetylcholine synthesis; J. Physiol.; — 118, 94—106, — 1952.
3. Bertalamffy, L.: Theoretische Biologie; — II. Bd. — Bern, — 1950.
4. Bladergroen, W.: Physikalische Chemie in Medizin und Biologie; — Basel, — 1949.
5. Borsook, H.: Biol. Rew.; — 11, 147 — 1936.
6. Borsook, H. and Keighley, G. L.: Proc. Roy. Soc.; — B. 119, 488, — 1935.
7. Gurney, R. W.: Ark. Kemi. Mineral. Geol.; — 143, 17, — 1940.
8. Hevesy, G.: Radioactive indicators; — New—York—London, — 1948.
9. Jost, A.: Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie; Bd. V. (Bethe—Bergmann) — Berlin, 1928.
10. Krebs, H. A.:Ergebn. der Enzymforsch.; — 3, 274, — 1934.
11. Krebs, H. A.: Adv. Enzymol.; — 3, 191, — 1943.
12. Lehnartz, E.: Chemische Physiologie; — Berlin, 1943.
13. Pütter, A.:Vergleichende Physiologie; — Jena, 1911.
14. Sabovljević, A.: Acta Naučnog društva BiH — br. 4. — 1956.
15. Sabovljević, A., Bećarević, A., Micković, L. i Fajgelj A.: O metabolizmu fosfora u jetri pacova (spremno za štampu).
16. Sachs, J.: J. Biol. Chem.; — 182/2, 655, — 1949.
17. Schayer, R. W.: Studies on histamine-metabolizing enzymes in intact animals; J. Biol. Chem. Vol. 203, Nr. 2, 1953.
18. Schayer, R. W., Smiley, R. L. and Kennedy, J.: Diamine oxidase and cadaverine metabolism; — J. Biol. Chem. Vol 206, No. 1, — 1954.
19. Schayer, R. W.: The origin and fate of histamine in the body; p. 183—188. Ciba Foundation symposium on histamine. — London, 1956.
20. Schayer, R. W.: The origin of histamine in the body. pp. 298—301—317. Ciba Symposium on histamine. — London, 1956.
21. Schoenheimer, R.: The dynamic state of body constituents Cambridge—Massachussets, — 1946.
22. Schoenheimer, R. and Rittenberg, D.: Physiol. Rew.; — 20, 213, — 1940.
23. Szent—Györgyi, A.: Acta litt-reg. Univ. Hung. Fr. — Joseph, Sect. Med.; — 9, 1, — 1937.
24. Winterstein, H.: Handbuch der vergleichenden Physiologie; — Jena; — 1910—1925.